

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-238421

(43)Date of publication of application : 27.08.2003

---

(51)Int.Cl.

A61K 35/36  
A01K 67/027  
A61P 17/14

---

(21)Application number : 2002-035815

(71)Applicant : INSTITUTE OF IMMUNOLOGY CO  
LTD  
JAPAN SCIENCE &  
TECHNOLOGY CORP  
HIROSHIMA INDUSTRIAL  
PROMOTION ORGANIZATION

(22)Date of filing : 13.02.2002

(72)Inventor : TOYOSHIMA KIMIE

MATSUNAGA MIKARU

YOSHIZATO KATSUTOSHI

---

(54) IN VIVO HUMAN HAIR GROWTH INDUCTION METHOD AND NON- HUMAN ANIMAL BEARING HUMAN HAIR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method of inducing human hair growth in a non-human animal by transplanting mixed cells including human cells, to provide a non-human animal having human hair grown by the method and to provide a screening method using the animal.

SOLUTION: In the skin of a non-human animal, hair growth is induced from the hair follicle structure including human-originating cells. Dermal papilla cells, epidermal cells and dermal fibroblasts (at least one of them originates from a human) are mixed and the mixture is transplanted to the skin of a non-human animal whereby the growth of human hair is in vivo induced on the skin. A non-human animal that has human hair grown on its skin. In addition, screening process for hair growth factor and the like including the process that the factors to be tested are brought into contact with the non-human animals and the evaluation method for the activity of the factors.

---

LEGAL STATUS

**BEST AVAILABLE COPY**

[Date of request for examination] 22.06.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-238421  
(P2003-238421A)

(43) 公開日 平成15年8月27日 (2003.8.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース (参考)
A 6 1 K 35/36		A 6 1 K 35/36	4 C 0 8 7
A 0 1 K 67/027		A 0 1 K 67/027	
A 6 1 P 17/14		A 6 1 P 17/14	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2002-35815(P2002-35815)

(22) 出願日 平成14年2月13日 (2002.2.13)

(71) 出願人 593146877

株式会社特殊免疫研究所  
東京都文京区後楽1丁目1番10号

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団  
埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71) 出願人 596063056

財団法人 ひろしま産業振興機構  
広島県広島市中区千田町3丁目7-47

(74) 代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト毛のin vivo発毛誘導方法と、ヒト毛を有する非ヒト動物

(57) 【要約】

【課題】 ヒト細胞を含む混合細胞移植によって、非ヒト動物種でヒト毛を発毛誘導する方法と、この方法の発毛誘導を行うことによってヒト毛を発毛させた非ヒト動物、およびこの動物を用いたスクリーニング方法を提供する。

【解決手段】 非ヒト動物の皮膚においてヒト由来細胞を含む毛包構造から毛を発毛誘導する方法であって、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞（これらのうち、少なくとも一つはヒト由来の細胞）を混合して非ヒト動物の皮膚に移植することを特徴とするヒト毛のin vivo発毛誘導方法と、この方法によってヒト毛髪を発毛した非ヒト動物、この非ヒト動物に被験因子を接触させる工程を含む発毛作用因子等のスクリーニング並びに因子活性の評価方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 非ヒト動物の皮膚においてヒト由来細胞を含む毛包構造から毛を発毛誘導する方法であって、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞（これらのうち、少なくとも一つはヒト由来の細胞）を混合して非ヒト動物の皮膚に移植することを特徴とするヒト毛の *in vivo* 発毛誘導方法。

【請求項2】 パピラ細胞がヒト由来である請求項1の発毛誘導方法。

【請求項3】 パピラ細胞がヒト頭皮から単離されたパピラ細胞である請求項2の発毛誘導方法。

【請求項4】 非ヒト動物が免疫不全動物である請求項1の発毛誘導方法。

【請求項5】 パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞（これらのうち、少なくとも一つはヒト由来の細胞）の混合物が皮膚に移植されている非ヒト動物。

【請求項6】 請求項1から4の方法によって発毛誘導した非ヒト動物であって、ヒト由来細胞を含む毛包構造から毛を発毛した非ヒト動物。

【請求項7】 毛がヒト毛髪である請求項6の非ヒト動物。

【請求項8】 請求項7の非ヒト動物に、男性型脱毛症を惹起する生理活性物質を投与し、ヒト毛を脱毛あるいはパピラを変性させた男性型脱毛症モデル動物。

【請求項9】 発毛に作用する因子をスクリーニングする方法であって、請求項5から7のいずれかの非ヒト動物、もしくは請求項8のモデル動物に被験因子を接触させ、体毛またはヒト毛髪の発毛状態、またはパピラもしくは毛包構造に影響を及ぼす因子を発毛作用因子として同定することを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項10】 発毛作用因子が、発毛抑制因子、脱毛因子または発毛促進因子である請求項9のスクリーニング方法。

【請求項11】 発毛作用因子の活性を評価する方法であって、請求項5から7のいずれかの非ヒト動物、または請求項8のモデル動物に発毛作用因子を接触させ、体毛またはヒト毛髪の発毛状態、またはパピラもしくは毛包構造に対するその因子の影響の程度を測定することを特徴とする評価方法。

【請求項12】 発毛作用因子が、既知または請求項9の方法によって同定された発毛抑制因子、脱毛因子または発毛促進因子である請求項11の評価方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 この出願の発明は、異種動物由来の毛を非ヒト動物の皮膚で発毛誘導する方法と、この発毛誘導方法によってヒト毛を発毛させた非ヒト動物、並びにこの非ヒト動物の利用発明に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 頭髮、体毛、髭等の毛は、毛包中の毛母細胞が分化した毛幹が皮膚の毛穴より発毛して、保温や感覚器、また美容上の機能を果たす。毛包の模式図を図1に、毛包の発生過程を図2に示す。図2に示すように、パピラ（毛乳頭）は表皮から毛包を誘導して発毛させる機能を有すると共に、毛髪の性状や毛周期を決定する（Reynolds AJ. et al., Development, 115:587-93, 1992）。また、移植したパピラ細胞でも毛包構造までは誘導されることが報告されている（Inamatsu et al. J. Invest. Dermatol., 111(5):767-75, 1998）。ただし、移植したパピラ細胞によって誘導された毛包構造からは、明らかな発毛（毛幹形成ならびに毛穴より毛幹の伸長）までは確認されていない。すなわち、培養パピラ細胞の移植による毛包誘導法としては、パピラ細胞を遠心によって凝集させたペレット、あるいはこのペレットにフィブリン等の生体分解性接着剤を加えて作製した人工パピラを実験動物の皮膚中へ直接移植する方法が報告されている（Inamatsu et al. J. Invest. Dermatol., 111(5):767-75, 1998）。しかしながら、これらのヒトパピラ細胞の注入移植では毛包構造の構築が観察されるのみであり、毛幹形成までには至っていない。さらに、形成された毛包にも組織構造的に不十分な点が多々認められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 前記のとおり、パピラ細胞の皮膚移植による明確かつ安定的な *in vivo* 発毛誘導は成功していない。このため、育毛剤開発などの工業上利用可能なヒト体毛またはヒト毛髪を発毛した非ヒト動物の作出も全く不可能な状態であった。ヒトの体毛や毛髪を発毛した動物が作出されれば、発毛制御に関わる薬剤のスクリーニングによる育毛剤開発等工業上の利用が可能になる。

【0004】 この出願の発明は、従来技術の問題点を解消し、ヒト細胞を含む混合細胞移植によって、非ヒト動物種でヒト毛を発毛誘導する方法を提供することを課題としている。

【0005】 またこの出願の発明は、前記方法の発毛誘導を行うことによって、ヒト毛を発毛させた非ヒト動物と、この動物を用いた育毛剤等発毛に作用する因子のスクリーニング方法を提供することを課題としている。

【0006】

【課題を解決するための手段】 この出願は、前記の課題を解決するための第1の発明として、非ヒト動物の皮膚において移植したヒト由来細胞を含む細胞集団によって再構築された毛包構造から発毛誘導する方法であって、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞（これらのうち、少なくとも一つはヒト由来細胞である）を混合して非ヒト動物の皮膚に移植することを特徴とするヒト毛の *in vivo* 発毛誘導方法を提供する。

【0007】 この第1発明の方法においては、パピラ細

胞がヒト由来であること、このヒト由来パピラ細胞がヒト頭皮から単離されたパピラ細胞であることをそれぞれ好ましい態様としている。

【0008】さらにまた、この第1発明の方法では、非ヒト動物種が免疫不全動物であることを好ましい態様としてもいる。

【0009】この出願は、第2の発明として、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞（これらのうち、少なくとも一つはヒト由来の細胞）の混合物が皮膚に移植されている非ヒト動物を提供する。

【0010】この出願は、第3の発明として、前記第1発明の方法によって発毛誘導した非ヒト動物であって、ヒト由来細胞を含む毛包構造から毛を発毛した非ヒト動物を提供する。

【0011】この第3発明の非ヒト動物においては、毛がヒト毛髪であることを態様の一つとしている。

【0012】さらにこの出願は、第4の発明として、前記第3発明の一態様である非ヒト動物（ヒト毛髪を発毛した動物）に、男性型脱毛症を惹起する生理活性物質を投与し、ヒト毛髪を脱毛させた男性型脱毛症モデル動物を提供する。

【0013】またこの出願は、第5の発明として、発毛に作用する因子をスクリーニングする方法であって、前記第2発明または第3発明の非ヒト動物もしくは第4発明のモデル動物に被験因子を接触させ、体毛またはヒト毛髪の発毛状態、またはパピラもしくは毛包構造に影響を及ぼす因子を発毛作用因子として同定することを特徴とするスクリーニング方法を提供する。

【0014】この第5発明においては、発毛作用因子が、発毛抑制因子、脱毛因子または発毛促進因子であることを好ましい態様としている。

【0015】この出願はさらにまた、第6の発明として、発毛作用因子の活性を評価する方法であって、前記第2発明または第3発明の非ヒト動物、もしくは前記第4発明のモデル動物に発毛作用因子を接触させ、体毛またはヒト毛髪の発毛状態、またはパピラもしくは毛包構造に対するその因子の影響の程度を測定することを特徴とする評価方法を提供する。

【0016】この第6発明の評価方法においては、発毛作用因子が、既知または前記第5発明の方法によって同定された発毛抑制因子、脱毛因子または発毛促進因子であることを好ましい態様としている。

【0017】以下、この出願の各発明について、実施形態を詳しく説明する。

【0018】

【発明の実施の形態】第1発明の発毛誘導方法においては、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞を混合して非ヒト動物（以下、「レシピエント動物」と記載することがある）の皮膚に移植する。そして、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞のうち少なくとも一

つはヒト由来細胞であって、そのヒト細胞を含む混合細胞がレシピエント動物の皮膚内で再会合して毛包構造を構築し、この毛包から毛管が形成され、ヒト体毛が発毛する。なお、この発明において「ヒト毛」とは、いずれかがヒト由来であるパピラ細胞、表皮細胞および／または皮膚線維芽細胞を含む毛包構造から発毛した毛を意味する。特に、ヒト由来のパピラ細胞によって分化誘導された毛包構造から発毛する毛は、発生過程や毛周期制御などパピラによって決定される性質においてヒトの毛と同一であり、ヒト頭皮に由来するパピラ細胞を含む毛包構造から発毛した毛は、実質的にヒト毛髪と同一である。

【0019】第1発明の方法において、パピラ細胞、表皮細胞および皮膚線維芽細胞のうち少なくとも一つはヒト由来細胞を使用するが、特にパピラ細胞はヒト由来であることが好ましい。さらに、ヒト由来パピラ細胞がヒト頭皮から単離したパピラ細胞であることが好ましい。その場合に、表皮細胞および／または皮膚線維芽細胞は、非ヒト動物（以下「ドナー動物」と記載することがある）に由来する細胞であってもよい。また、レシピエント動物とドナー動物が同一種であってもよい。さらに、ドナー動物は新生児または成体を適宜に選択することができる。レシピエント動物および各細胞の種類として、例えば実施例に示したように、レシピエント動物がマウス（ヌードマウス）、ヒト頭皮由来のパピラ細胞、新生児ラット由来の表皮細胞および生体ラット由来の皮膚線維芽細胞という組合せが例示できるが、もちろんこの組合せに限定されるものではない。また初代培養または継代培養によって増殖させた細胞であってもかまわないが、造腫瘍性など悪性形質転換していない細胞であることが好ましい態様である。

【0020】パピラ細胞は、ドナー動物（好ましくはヒト）の皮膚（好ましくは頭皮）から無菌状態で実体顕微鏡下にて単離したパピラから単離した初代細胞、または特開平7-274950号公報記載の方法によって後継代培養した培養パピラ細胞を用いることができる。

【0021】表皮細胞および線維芽細胞は、それぞれヒトを含めたドナー動物の表皮および皮下組織から公知の方法によって単離した初代細胞、または継代培養した細胞を用いることができる。

【0022】レシピエント動物に移植する表皮細胞、パピラ細胞、および線維芽細胞の割合は、それぞれ10:1～10:9～0とすることができる。また、これらの混合細胞を皮膚に移植するには、レシピエント動物に細胞移植容器（グラフトチャンバー）を装着し、この容器を介して混合細胞を皮膚内に移植する方法を採用することができる。移植容器内への細胞注入には注射器等のシリンジあるいはマイクロピペット等を用いて混合細胞液を注入してもよい。混合細胞から液体担体（血清や培地等）を出来るだけ除去し、この混合細胞を5～100  $\mu$ l程度注

入すればよい。

【0023】以上の方法によって、移植した表皮細胞、バビラ細胞、および線維芽細胞の混合物からなる毛包構造を皮膚に有する非ヒト動物（第2発明）が作出される。またレシビエント動物の皮膚にヒト細胞を含む毛包構造を構築させ、この毛包構造から体毛を発毛誘導することができる。そして、その毛包構造から毛を発毛した非ヒト動物（第3発明）を作出することができる。また、この第3発明の一態様として、ヒト頭皮のバビラ細胞を含む毛包構造からヒト毛髪を発毛した非ヒト動物が作出される。さらに、このヒト毛髪を発毛させた非ヒト動物に、ジヒドロテストステロンあるいはテストステロン等の男性型脱毛症を惹起する生理活性物質を投与することによって、ヒト毛髪を脱毛させた男性型脱毛症モデル動物（第4発明）を作出することができる。

【0024】この出願の第5発明は、前記第2または第3発明の非ヒト動物および／または第4発明のモデル動物を使用して発毛作用因子をスクリーニングする方法である。発毛作用因子は、具体的には、発毛抑制因子、脱毛因子、発毛促進因子である。被験因子は、例えば発毛抑制剤や脱毛剤、あるいは発毛・育毛剤の有効成分となりうる化合物または天然物質である。これらの被験因子は、適当な担体と混合して、非ヒト動物やモデル動物に全身投与されるか、あるいは発毛誘導した皮膚領域に接触される。そして、発毛の状態やその過程、あるいは移植細胞から構築された毛包構造もしくは毛包構造におけるバビラの状態を形態学的あるいは分子生物学的に解析することで、発毛に作用する新規因子を同定することができる。また、被験因子は、発毛に作用することが知られているホルモンやサイトカイン等と同等の作用を示す可能性のある生体内分子や、あるいは紫外線や電離放射線、酸性雨等と同等の作用を及ぼす環境因子等であってもよい。また生活環境、食事等によるストレスであってもよい。

【0025】この出願の第6の発明は、前記第2または第3発明の非ヒト動物および／または第4発明のモデル動物を使用して、発毛作用因子の活性の程度を評価する方法である。被験因子は、脱毛剤や発毛剤の有効成分として使用されている公知の化合物等であってもよく、あるいは発毛に対して作用を及ぼすことが知られている既知のホルモン、サイトカイン、各種の環境因子等であってもよい。さらに、前記第5発明で同定された新規の因子を対象とすることもできる。これらの被験因子を、それぞれに適した状態で前記の非ヒト動物やモデル動物に接触させ、発毛の状態やその過程、あるいは移植細胞から構築された毛包構造もしくは毛包構造におけるバビラの状態を形態学的あるいは分子生物学的に解析し、作用の程度を決定することで、各因子の発毛に対する活性の程度を評価することができる。

【0026】以上のとおりのスクリーニング方法や活性

評価方法によって、新しい脱毛剤や発毛剤等の薬剤の開発、あるいは新しい発毛治用や脱毛処理方法の開発が可能となる。

【0027】以下、実施例を示したこの出願の発明についてさらに詳細かつ具体的に説明するが、この出願の発明は以下の例に限定されるものではない。

【0028】

【実施例】1. 方法

(A) 頭皮組織よりバビラの単離培養

被験者頭部より切除した頭皮組織はイソジン液、70%アルコールによって消毒した。保存する場合は、10%被験者血清あるいは牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM10) を用いた。バビラは注意深く真皮性毛根鞘および毛母から無菌的に分離し、60mm培養ディッシュ (ペクトンディッキンソン社製) に播種し、ラット足裏表皮細胞培養上清 (CM5) 条件で5日に一度の培地交換を行いつつ4週間初代培養した。

(B) ラット表皮細胞の調製

胎生20日以降の胎児あるいは生後0〜3日齢の新生児から摘出した皮膚組織または成体ラットの皮膚組織をリン酸緩衝食塩水 (PBS) で2度洗浄し、その後1000 Units/ml ディスパーゼ (三協純薬工業製) を含むDMEM10中に浸し4℃で一晩処理した。ディスパーゼ処理後の皮膚をPBSでさらに2回洗浄した後、表皮層と真皮層に分離した。表皮層を鋭利なメスで細切した後0.25%トリプシン1mMエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) にて37℃、10分間酵素処理を行った。トリプシン消化後、酵素処理液を十分なDMEM10で希釈し、さらに100μm、40μmのナイロンフィルターで濾過し、トリプシンによって消化されなかった角質層を除去した。

(C) 成体ラット足裏真皮からの線維芽細胞の調製

成体ラット (フィッシャー種、6週齢雌) よりイソジン、70%エタノールで完全滅菌した足裏皮膚を採取し、皮下組織を除去した。表皮層と真皮層を1000 Units/ml ディスパーゼを含むDMEM10中に浸し4℃で一晩処理して分離した。この真皮層を0.5mm角に細切し、60mm培養ディッシュにエクスパラントして線維芽細胞の初代培養を行った。初代培養後、この成体ラット足裏真皮由来線維芽細胞 (RSSF) は継代培養を行い、継代4代目から8代目までのものを用いた。

(D) ヒトバビラ細胞、ラット新生児表皮細胞、およびRSSFの混合移植

4〜6週齢雄ヌードマウス (日本チャールズリバー社製) をネプタール腹腔内投与により麻酔し、イソジン (明治製薬) で滅菌した後、側腹部の皮膚を直径7mmの円形に全層切除した。この部位に、グラフトチャンバー (J. Invest. Dermatol. vol. 100, 229-236, 1993) を5-0ナイロン縫合糸によって装着した。あらかじめ蛍光色素 (DiI) で標識したヒト頭皮由来バビラ細胞  $8 \times 10^6$  cells を  $1 \times 10^7$  cells ラット新生児表皮細胞、 $2 \times 10^6$  ce

11sのRSSFと混合し、十分に水分を除去した後にヌードマウスに装着したグラフトチャンバーにマイクロピペットを用いて注入した。以上の操作は全て無菌環境下で行った。移植後1週間は外科用テープ（ニチバン）によって移植部位を保護した。細胞移植1週間後にグラフトチャンバーを除去し、移植部位をイソジンで消毒しさらに2週間感染症に注意しながら飼育を行った。

#### (E) 細胞移植による発毛観察

術後3週間経過した移植部位を実体顕微鏡（ライカ社製）にて観察し、発毛の様子を写真撮影した。また同一部位を摘出し、マイルドホルム20Nで一昼夜固定し、パラフィン包埋した。このサンプルを5 $\mu$ mに薄切し、HE染色および核の蛍光染色を行い、パピラに標識した蛍光色素DiIの確認を行った。

#### 2. 結果

全2例の頭皮組織より作製した初代培養パピラ細胞を含む混合細胞を5匹のヌードマウスに移植した。その結果、3例において肉眼での発毛を認めたが、2例は移植部位が感染症により脱落していた。この3個体の発毛例の組織を組織切片として観察したところ、図3のように毛幹を有する毛包構造が認められた。またこの部位の蛍光観察の結果、毛乳頭には蛍光色素DiIによる赤色蛍光が認められ、ヒト培養パピラ細胞による発毛誘導現象であることが確認された。

【0029】

【発明の効果】以上詳しく説明した通り、この出願の発明によるヒトパピラ細胞を含む毛髪再構築法によって高頻度、簡便且つ安価にヒトパピラ細胞によって毛髪を誘導できる。またヒトパピラ細胞により誘導された毛髪の薬剤に対する反応性から、育毛薬、男性型脱毛症治療薬等の開発に利用できる。さらに移植細胞に特定の遺伝子を導入し、あるいは欠損させることにより、発毛や毛周期を制御する機構の解明に利用できる。ヒトに応用すれば脱毛症の治療も可能である。

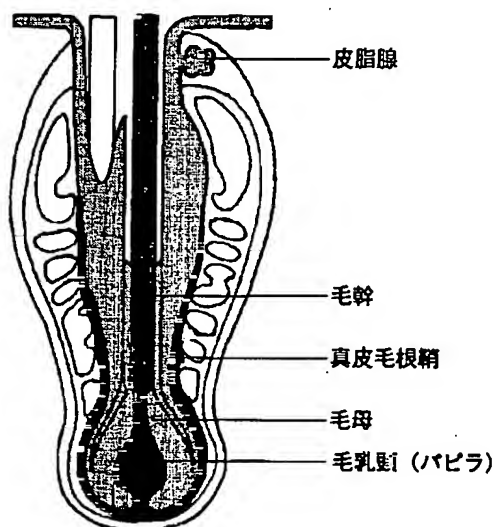
#### 【図面の簡単な説明】

【図1】毛包の模式図である。

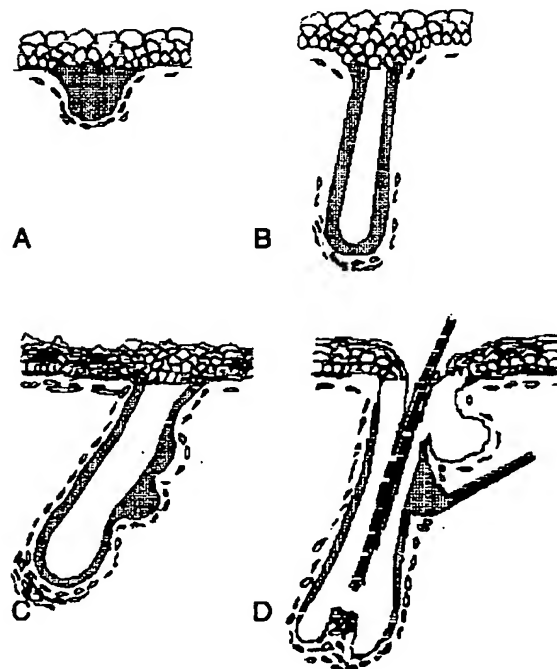
【図2】毛包の発生過程（A～Dのステージ）を示す模式図である。各ステージは、A：毛芽（Hair germ）、B：毛杭（Hair peg）、C：毛杭後期（Bulbous hair peg）、D：毛包（Hair follicle）である。

【図3】培養ヒトパピラ細胞によって誘導された発毛部位の外観および、毛包構造の組織観察の結果を示す顕微鏡像である。A：培養ヒトパピラ細胞を移植した後3週間目の移植部位の外観。中央の円形の領域が移植した細胞によって再構成された皮膚。B：発毛の様子。矢印で示した部位に白い毛が認められる。C：発毛部位組織切片のHE染色像。D：連続切片同一部位の核染色像。E：連続切片同一部位のDiI蛍光観察。矢印で示すパピラ部位に蛍光が観察された。写真上部の強い蛍光は毛幹の自家蛍光。毛包周囲にもDiI蛍光を持つ細胞が認められる。

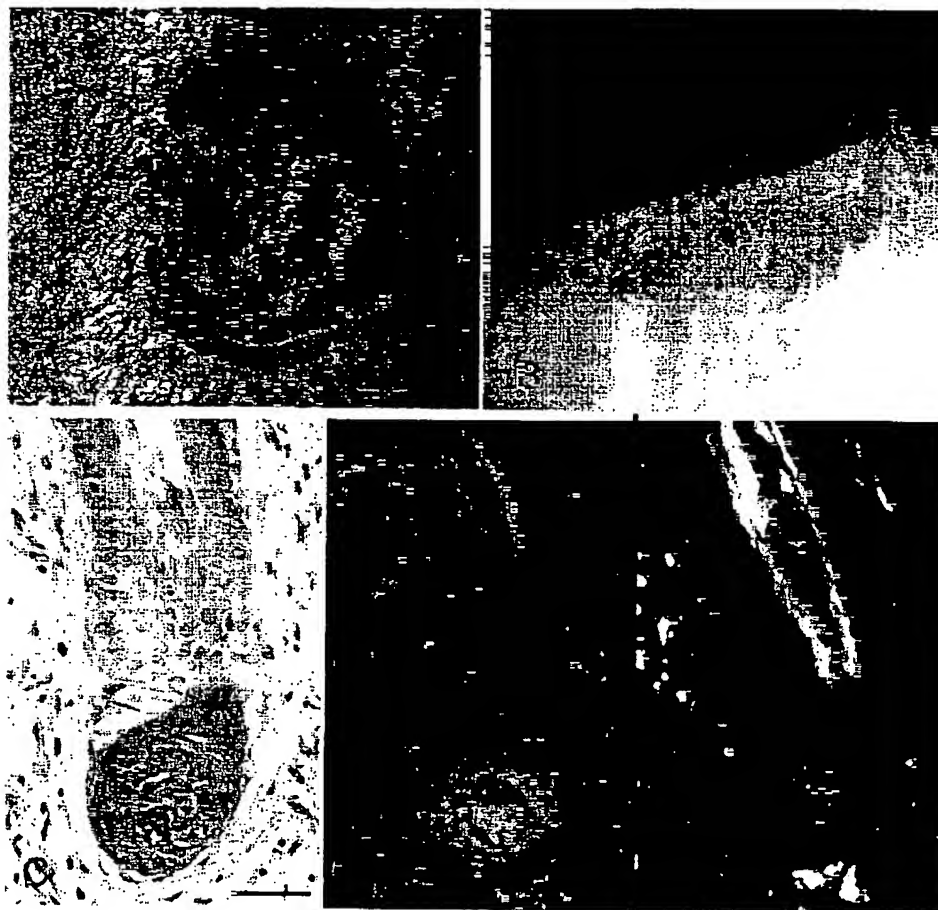
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 豊島 公栄  
広島県東広島市西条中央 6-26-26-  
403  
(72)発明者 松長 美香留  
広島県尾道市高須町4776-1-206

(72)発明者 吉里 勝利  
広島県東広島市八本松南7-22-13  
Fターム(参考) 4C087 AA01 AA02 BB48 MA63 NA14  
ZA92



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**